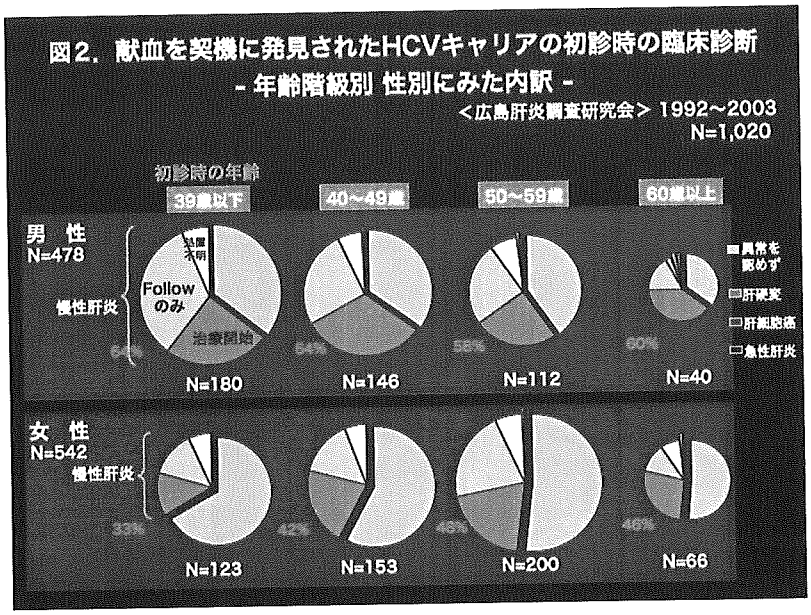
また、年齢別に分けてみると、慢性肝炎と診断される頻度は、男性、女性とも、それぞれ50歳代の終りまでは大きな差は認められないものの、60歳代以上ではその頻度が高くなっている点が注目された（図-2）。

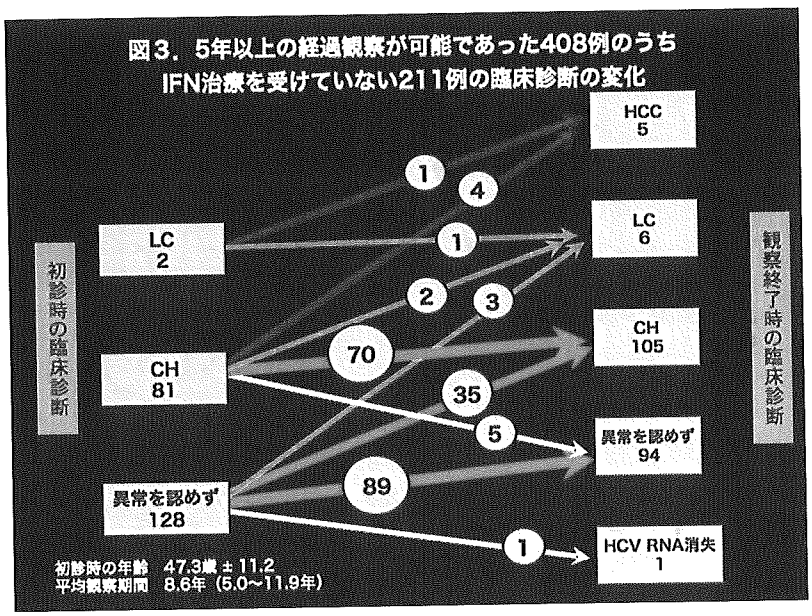


（2）5年以上の経過観察が可能であった408例の肝病態の年次推移

（1）インターフェロン（IFN）治療を受けていなかった211例の推移

この集団の初診時の年齢は、47.3歳（±11.2歳）であり、平均観察期間は8.6年（5.6～11.9年）であった。

経過観察期間中、様々な理由によりIFN治療を受けていなかった211例では、5例が肝がんへ、また、6例が肝硬変へ進展していた。なお、1例でHCV RNAの自然消失が認められたが、この症例がいつの時点でHCVに感染したかは不明である（図-3）。



(2) IFN治療を受けた197例の推移

この集団の初診時の年齢は、46.0歳（±10.2歳）であり、平均観察期間は9.2年（5.0〜11.7年）であった。

この集団では、経過観察期間中に、7例が肝がんへ、10例が肝硬変へ進展していた。なお、病態が進展していたこれらの17例は、いずれもIFN治療に対する無反応例（non-responder）であったことが明らかとなっている。一方、IFN治療により197例中62例がHCVキャリア状態から離脱していた（図-4）。

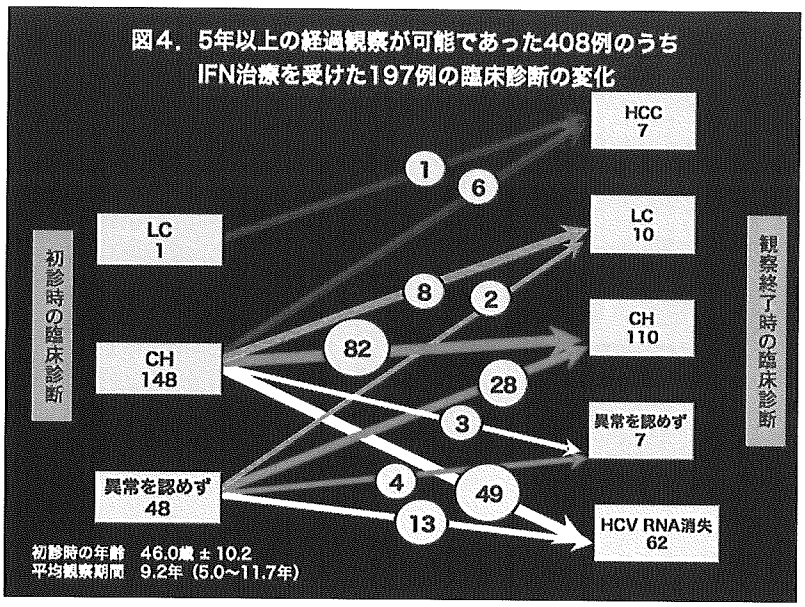


図4．5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けた197例の臨床診断の変化

(3) 肝硬変へ進展した15例、および肝がんへ進展した12例の詳細

経過観察期間内に肝硬変へ進展した、計15例の調査結果を表-2に、また肝がんへ進展した、計12例の調査結果を表-3にまとめて示した。いずれも、IFN未治療群と治療群の間で、年齢、性などに大きな差は認められない。なお、IFN治療群の中には、再治療が認められなかった初期の時代に1回だけのIFN治療を受けた症例が多数含まれていることを付記しておく。

表2．肝がんへ進展した12例の内訳

	性	初診時年齢	初診時臨床診断	HCC診断時年齢	IFN治療の有無	肝硬変の有無（診断時の年齢）	死亡時年齢
1.	M	46	CH	53	無	10年間放置、LC(53歳)	
2.	M	41	CH	60	無	食道静脈瘤治療中	
3.	M	58	CH	62	無	LC(62歳)	
4.	F	62	CH	67	無	死亡(HCC)	70
5.	M	61	LC	68	無	死亡(HCC)	70
6.	M	40	CH	50	有NR	LC(48歳)	
7.	M	52	LC	61	有NR	LC(52歳)	
8.	M	53	CH	63	有PR	LC(63歳)、肝部分切除(63歳)	
9.	F	52	CH	62	有NR	LC(56歳)	
10.	M	59	CH	64	有NR	死亡(HCC)、CHからの発がん	68
11.	M	61	CH	68	有中止	LC(66歳)、死亡(くも膜下)	68
12.	F	65	CH	75	有NR	LC(67歳)	

表3．肝硬変へ進展した15例の内訳

	性	初診時年齢	初診時臨床診断	LC診断時年齢	IFN治療の有無	HCVのgenotype
1.	M	52	異常を認めず	56	無	genotype(1b/II)
2.	F	50	異常を認めず	58	無	genotype(1b/II)
3.	F	49	CH	59	無	genotype(1b/II)
4.	F	63	CH	66	無	genotype(1b/II)
5.	M	59	異常を認めず	68	無	genotype(1b/II)
6.	M	36	CH	46	有NR	genotype(1b/II)
7.	M	40	CH	46	有NR	ND
8.	M	41	CH	46	有NR	ND
9.	M	42	異常を認めず	47	有NR	ND
10.	F	45	CH	48	有NR	genotype(2b/VI)
11.	F	48	CH	51	有NR	genotype(2a/III)
12.	F	51	CH	51	有NR	genotype(1b/II)
13.	F	55	CH	60	有PR	ND
14.	M	56	CH	63	有NR	genotype(1b/II)
15.	F	59	異常を認めず	66	有NR	genotype(2a/III)

D. 結論と考察

献血を契機に発見されたHCVキャリア、計1,020例を追跡した結果、以下のことが明らかとなった。(1) 初診時に、男性の63%、女性の43%が慢性肝炎と診断されていた。(2) 初診時に慢性肝炎と診断された症例のうち、男女ともその46%がその時点から直ちに治療を開始する必要があると判断されていた。(3) 5年以上にわたって経過が観察できた408例の中から計15例が肝硬変へ、また、12例が肝がんへと病態が進展していた。なお、インターフェロン(IFN)治療を受けたにもかかわらず病態が進展していた例は、いずれもIFN治療に対する無反応例(non-responder)であった。

(4) IFN治療を行なった197例中62例がHCVキャリア状態から離脱していた。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
B型及びC型肝炎の疫学及び健診を含む肝炎対策に関する研究班
班長研究協力報告書

HCV キャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と岩手県における HCV 検診の現状と今後の課題

班長研究協力者　小山　富子 財団法人岩手県予防医学協会県南センター次長
佐々木純子 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部課長補佐
岩手県予防医学協会ウイルス肝炎対策専門委員会

研究要旨

基本健康診査 C 型肝炎ウイルス検診は、2003 年度から検査手順が一部変更され、HCV 抗体「中・低力価群」に「HCV 抗原検査」が導入された。変更された HCV キャリアを見出すための検査手順の検証を、2003 年 4 月から 2005 年 12 月までの基本健康診査・一日人間ドック・職域健診受診者 143,144 人について行ったところ、HCV 抗体中・低力価陽性・HCV 抗原陰性群において HCV-RNA 陽性(判定理由③)が 1 人(1/1,275　0.08%)検出された。この検査システムにより HCV キャリアを見逃すことなく、合理的に検出していることが確認できた。

また、基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された 2002 年 4 月から 2005 年 12 月までの約 4 年間で、岩手県の基本健康診査・職域健診・1 日人間ドック等各種健診における C 型肝炎ウイルス検診受診者数（40～74 歳）を見ると岩手県の当該年齢の人口の 25.1%が受診していることが明らかになった。しかし 40 歳代～50 歳代の肝炎ウイルス検診の受診率が未だ低率であったことから当該年代の特に男性へ受診を拡大する必要があり、この年代層が依存する職域健診や人間ドック等の健診へ肝炎ウイルス検診を積極的に導入し、更に受診勧奨のための広報が必要であると思われた。

A. 研究目的

2003年4月から検査手順が一部変更された C 型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法の妥当性について検証を行う.

また、基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された 2002 年 4 月から 2005 年 12 月までの岩手県における HCV 検診の受診状況を明らかにし、肝炎ウイルス検診の今後の課題を明らかにする.

B. 研究方法

期間：2002 年 4 月から 2005 年 12 月

対象：基本健康診査または 1 日人間ドックまたは職域検診において肝炎ウイルス検診を受診した 193,804 人。H18 年 3 月 31 日現在の年齢に換算し、集計を行った。

検査方法：HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパック®－Ⅱ（ダイナボット株式社製）により、HCV 抗原の測定はオーソ®HCV 抗原 ELISA テスト（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製）によった。

核酸増幅検査（NAT）による HCV-RNA 定性検査は、コバスアンプリコア®HCVv.2.0（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製）によった。

倫理面への配慮：集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから,倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

1．HCV キャリアを見出すための効率的な検査システムの検証

AXSYM®を第1次の HCV 抗体スクリーニング検査として用いた HCV 検査の流れを図1に示した。

2003 年 4 月から 2005 年 12 月までに基本健康診査・1 日人間ドック・職域検診の肝炎ウイルス検診を受診した 143,144 人の HCV 抗体を測定したところ、測定値 1.0S/CO 以上で陽性であった者は 2,159 人（1.51%）であった。HCV 抗体陽性者を群別したところ、AXSYM® による測定値 100 S/CO 以上を示した「高力価群」は 636 人（0.44%）、AXSYM®による測定値 15～100 S/CO 未満を示した「中力価群」は 342 人（0.24%）、AXSYM® による測定値 1～15 S/CO 未満を示した「低力価群」は 1,181 人（0.83%）であった。

「中力価群」「低力価群」計 1,523 人について HCV 抗原検査を実施したところ、44.4 fmol/l 以上を示し HCV 抗原が陽性と判定された者は 248 人(0.17%)、陰性と判定された者は 1,275 人(0.89%)であった。

HCV 抗原が陽性となった 248 人は全例 HCV- RNA が陽性であった。HCV 抗原が陰性であった 1,275 人中 1 人（0.08%）が HCV- RNA 陽性であった。残る 1,274 人は陰性であった。

HCV 抗原陰性・HCV-RNA 陽性であった 1 人は、41 歳女性、HCV 抗体 95.0 S/CO、HCV 抗原 11 fmol/l で、AST 84 U/l、ALT 133U/l であった。

このことから、HCV 抗体「中・低力価群」に HCV 抗原検査を導入した「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、合理的に HCV キャリアを検出していることが確認できた。

これにより HCV 抗体「高力価群」（判定理由①）の 636 人と「中・低力価群」で HCV 抗原陽性であった（判定理由②）248 人、「中・低力価群」で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性（判定理由③）1 人の合計 885 人が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され、その率は 0.62%であった。

また HCV 抗体「高力価群」（判定理由①）636 人中 HCV 抗原が陰性であった者が 68 人おり、うち 21 人は HCV-RNA も陰性であった。HCV-RNA 陰性者は HCV 抗体「高力価群」の 3.3%に相当した。

2．岩手県における HCV 検診の現状と今後の課題

1）肝炎ウイルス検診受診者総数

基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された 2002 年 4 月から 2005 年 12 月まで

に当協会各種健診（基本健康診査・職域健診・1 日人間ドック等）の肝炎ウイルス検診を受診した初回受診者総数は、193,804 人であった。

各種健診を基本健康診査・職域健診・1 日人間ドックの 3 群に分けてそれぞれの肝炎ウイルス検診の受診数をみると、基本健康診査 120,982 人（62.4%）、職域健診 37,779 人（19.5%）、1 日人間ドック 35,043 人（18.1%）と基本健康診査の肝炎ウイルス検診の受診者が最も多かった。

男女別に健診種類別に受診者数を見ると、男性は基本健康診査 40,853 人（48.0%）、職域健診 23,313 人（27.4%）、1 日人間ドック 20,944 人（24.6%）、女性は基本健康診査 80,129 人（73.7%）、職域健診 14,466 人（13.3%）、1 日人間ドック 14,099 人（13.3%）であった。

性別年代別の受診者数を図 2 に示した。女性は基本健康診査への依存が高く、男性は女性に比べ職域健診や 1 日人間ドックによる受診の割合が高かった。特に 40 歳代～50 歳代ではその傾向が明らかであった。

2) 岩手県における肝炎ウイルス検診受診率

2002 年 4 月から 2005 年 12 月までの各種健診における肝炎ウイルス検診受診者数（20～89 歳）は、岩手県の人口（2002 年 10 月現在）の 17.3%（192,149 / 1,109,194）に相当した。また基本健康診査節目検診として肝炎ウイルス検診を受診した年齢を含む 40 歳～74 歳の受診率は、男女合計で 25.1%（165,866 / 659,682）、男性 22.4%（70,835 / 316,882）、女性 27.7%（95,031 /342,800）と女性の受診率が高率であった。（$p<0.0001$）また、年代別にその受診率を見ると（図 3）、女性の 55～74 歳は 30%を超えたものの、男女ともに 40 歳～54 歳の受診率が低率であった。

3) HCV キャリア率

2002 年 4 月から 2005 年 12 月までに肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアは 1,416 人（0.73%）であった。

性年代別の HCV キャリア率は図 4 に示す通り、加齢に伴い陽性率は上昇し、75 歳以上のキャリア率は 2%を越えた。

発見されたキャリア数は 70～74 歳が最も多く、40 歳～74 歳のキャリア数が全体の 81.5%を占めた。

D. 考察

2003 年 4 月から検査手順が一部変更された C 型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法について、その妥当性の検討のため HCV 検診受診者 143,144 人の検査データを検証した。その結果 AXSYM® による HCV 抗体測定値が「中・低力価群」において、HCV 抗原陰性・HCV-RNA 陽性（判定理由③）が 1 人検出された。「中・低力価群」の HCV 抗原陰性者 1, 275 人中 0.08%の出現率であった。HCV 抗原陽性であった 248 人は全例 HCV- RNA が陽性であった事から、HCV 抗体「中・低力価群」に HCV 抗原を実施し、陰性であった場合 HCV-RNA を実施する現行検査手順は HCV キャリアを合理的に検出していることが確認された。

また岩手県において基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された 2002 年 4 月から 2005 年 12 月までの、肝炎ウイルス検診受診者数は 193,804 人で HCV キャリアが 1,416 人（0.73%）発見された。

このうち 40 歳～74 歳の受診者は 165,866 人で、岩手県の 40 歳～74 歳の人

口に対し、25.1%の受診率であった。男性の受診率は 22.4%で、女性の受診率である 27.7%に比べ低率であった。また、女性の 55 歳～74 歳の受診率は高く 30%を超えたものの、男女ともに 40 歳～54 歳の受診率は低率であった。受診率の低い 40 歳代から 50 歳代は、職域健診や人間ドックに依存していることから、今後職域の各種健診への肝炎ウイルス検診の導入が望まれた。

E. 結論

1.2003 年度に変更された HCV キャリアを見出すための検査手順を検証したところ、「中・低力価群」で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性（判定理由③）1 人検出された。

2. HCV キャリアを見出すための検査手順は、合理的に HCV キャリアを検出していることが確認できた。

3. 岩手県において 2002 年 4 月から 2005 年 12 月までの肝炎ウイルス検診受診者数は 193,804 人で、HCV キャリアが 1,416 人（0.73%）発見された。発見された HCV キャリアの 81.5%が 40 歳～74 歳において発見された.

4. 岩手県において 2002 年 4 月から 2005 年 12 月までに、肝炎ウイルス検診を 40 歳～74 歳の人口の 25.1%が受診した。

5. 肝炎ウイルス検診受診率の低い 40 歳代から 50 歳代は、職域健診や人間ドックに依存していることから、今後職域の各種健診への肝炎ウイルス検診の導入が望まれた。

図１Ｃ型肝炎ウイルス検査手順　　2003年4月～2005年12月

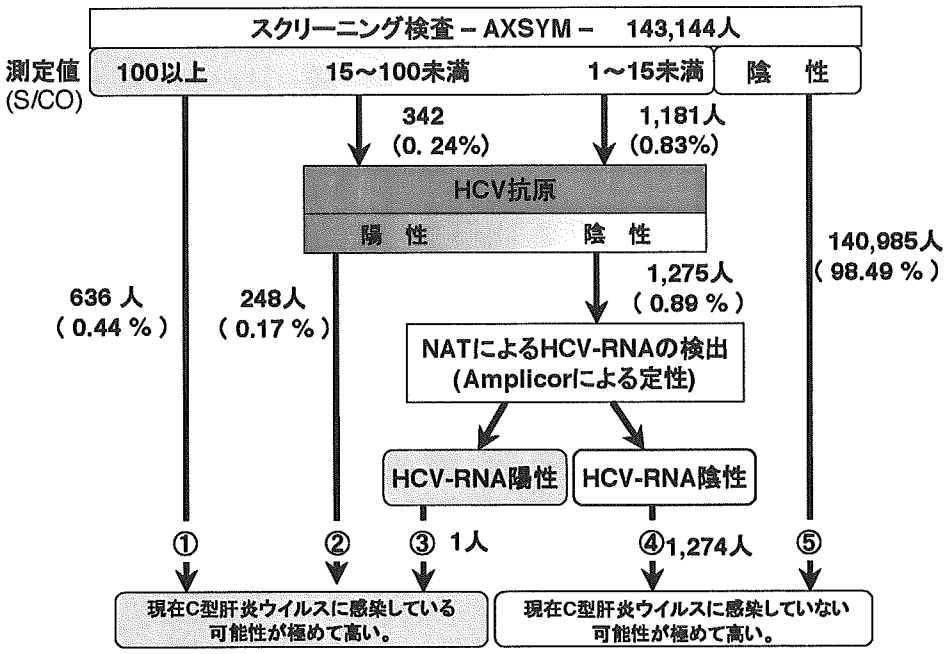


図２　健診種別HCV検診受診者数―性・年代別―

2002年4月～2005年12月

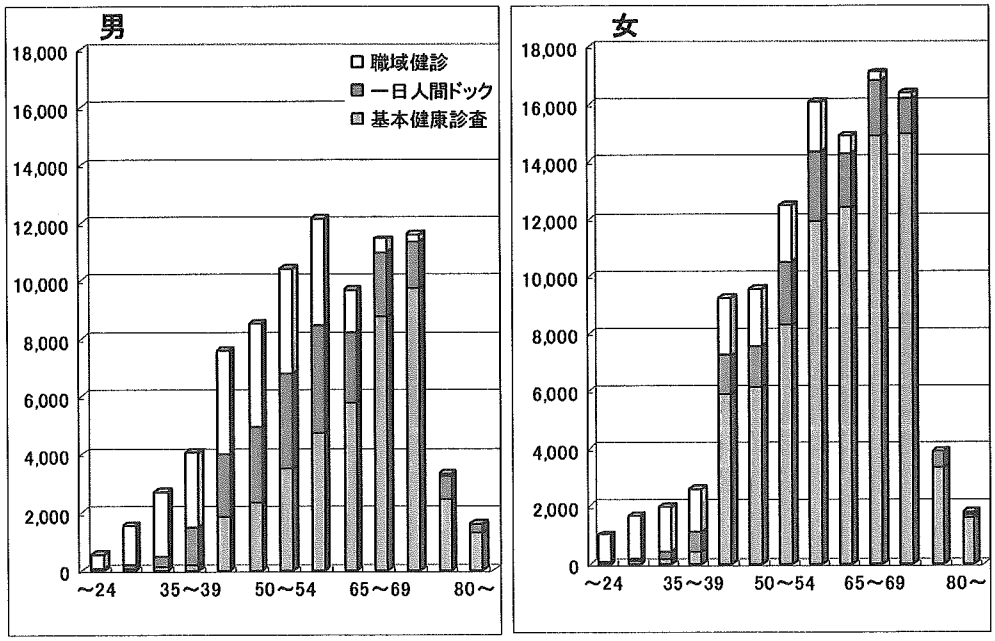


図3 HCV検診受診率—性・年代別—
2002年4月～2005年12月

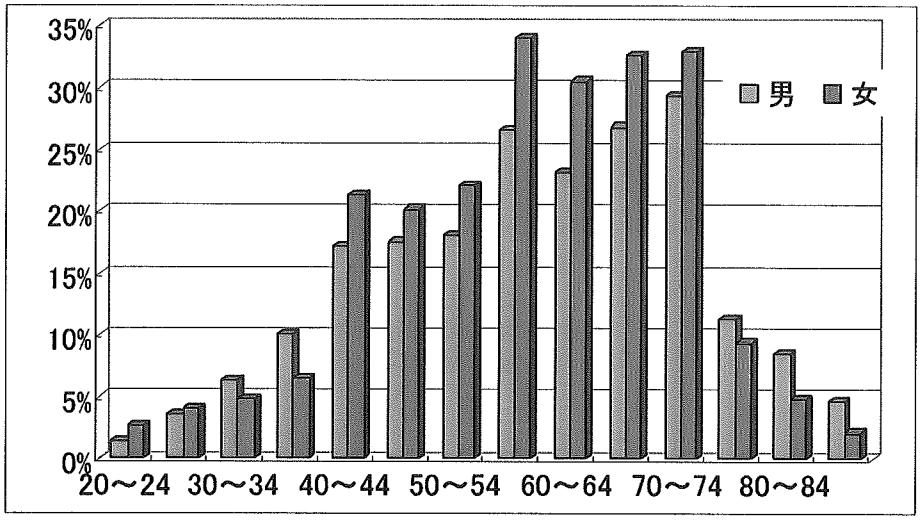
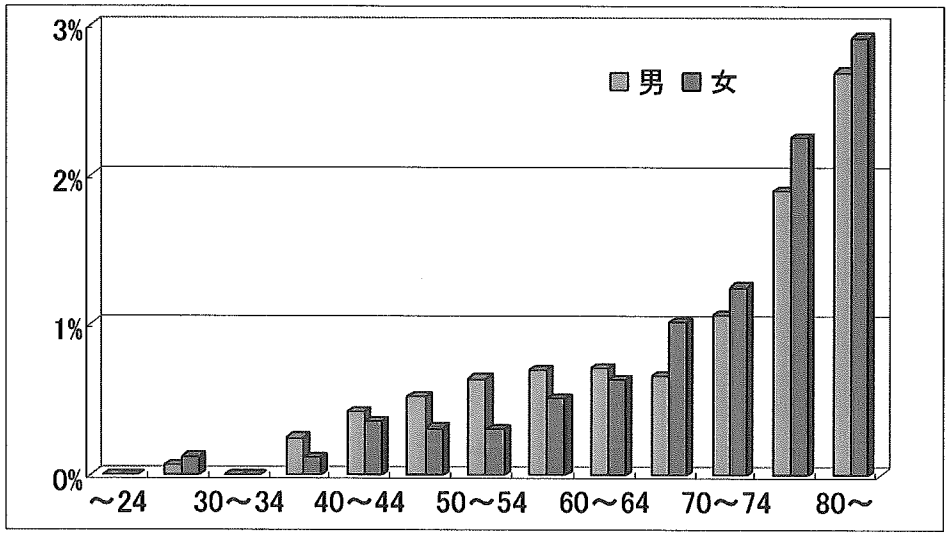


図4 HCV キャリア率—性・年代別—
2002年4月～2005年12月



厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究班
分担研究報告書

検診で発見されたHCVキャリアの治療介入の現状

分担研究者　阿部 弘一　岩手医科大学第一内科

研究協力者　鈴木一幸　岩手医科大学第一内科
熊谷一郎　岩手医科大学第一内科
宮坂昭生　岩手医科大学第一内科
石川和克　岩手県立大学看護学部
小山富子　岩手県予防医学協会臨床検査課
佐々木純子　岩手県予防医学協会臨床検査課

研究要旨

肝炎検診で発見されたHCVキャリアが適切な治療の介入を受けているか医療機関に対してアンケート調査を行った。12ヶ月以上はなれた診断名の変化の検討が可能な617例のアンケートを対象とした。617例(男：女＝266例：351例)の平均年齢は66.6±10.8歳で平均69.3±52.5ヶ月の観察期間である。観察開始時の診断名は無症候性キャリア170例、慢性肝炎417例、肝硬変25例、慢性肝炎＋肝細胞癌1例、肝硬変＋肝細胞癌4例であった。これらを悪化群：115例、不変群：477例、改善群：25例に分けて検討した。治療経過は各々の群で(経過観察：肝庇護剤療法：IFN療法：未回答)に分類すると悪化群：(40.0%：45.2%：3.5%：9.6%)、不変群：(43.8%：40.3%：5.7%：9.0%)、改善群：(44.0%：8.0%：44.0%：4.0%)であった。悪化群でも40%は経過観察だけで充分な治療の介入を受けておらず、IFN療法や肝庇護療法など治療の介入で改善したのは13例2.1%と非常に少数例であった。さらにIFN療法だけでの著効例は全体の1.8%である。病態の改善に有効なIFN療法が適応されない理由を検討すると肝機能正常と高齢のためが1位、2位を占めており、これらの症例に対しての治療適応の拡大が必要と考えられる。

A. 研究目的

我々は平成16年度の本研究においてHCVキャリアのフォローアップ体制のもとで検査実施率の向上は認められるが、1次医療機関と2次、3次医療機関の役割分担の明確化とそれに基づいた相互紹介、特にIFN療法の適切な増加に繋がる対策が必要であることを報告した。IFN療法をうけているHCVキャリアは未だ充分な症例数で

はなく、発癌予防のためにはIFN療法が十分普及していない理由の検討や治療の効果の検討は必要である。つまり、肝がん撲滅を計るためには発見された肝炎ウイルスキャリアに対して適切な治療の介入がされていることが必要である。IFN療法未投与の理由など項目を増やして各医療機関に対してアンケート調査を行い、検討した。

B. 研究方法

岩手県の市町村において1993年4月から2005年9月までに行われた検診で10月までにHCVキャリアと診断されて医療機関を受診したことが確認された1040名に対してアンケートを送付した。アンケート送付先は1040例が受診した医療機関で207施設(2次、3次医療機関17施設を含む)であった。

なお、アンケート調査においては返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏れがないように十分配慮した。

アンケート調査項目は初診時臨床診断名、最終受診時臨床診断名、血液検査値(ALT)、治療内容、IFN未投与理由である。

回収されたアンケートのうち、12ヶ月以上はなれた診断名の変化の検討が可能なアンケートを対象とし、診断名の変化と治療、IFN未投与理由について検討した。

アンケートの回答の精度の向上や回収率、回答率の上昇のために1次医療機関に対してはアンケート調査とともに前年度の肝炎ウイルス検診結果、アンケート調査結果の資料を送付し、2、3次医療機関と位置付けた17の医療機関に対しては年1回、前述の資料の説明、検討の会議をおこなった。

C. 研究結果

1. アンケートの回収率

1040例(男：女＝414例：626例)、207施設(1次医療機関：2次、3次医療機関=190:17)を対象にアンケートによる追跡調査を行い774例(男：女＝317例：457例)について回答を得た(74.4%)。回答医療機関数は128施設(61.8%)であった。このうち、12ヶ月以上はなれた診断名の変化の検討が可能なアンケート数は617例であった。

2. アンケート調査結果

617例(男：女＝266例：351例)の平均年齢は66.6±10.8歳で平均69.3±52.5ヶ月の観察期間である。診断名の変化を図1に示す。観察開始時の診断名は無症候性キャリア(ASC)170例、慢性肝炎(CH)417例、肝硬変(LC)25例、慢性肝炎＋肝細胞癌(CH+HCC)1例、肝硬変＋肝細胞癌(LC+HCC)4例であった。観察最終時の診断名はASC:119例、CH:409例、LC：52例、LC+HCC：4例、HCC:22例、さらにIFN著効例：11例である。これらは悪化群：115例(男：女＝51例:64例)、不変群:477例(男：女＝201例：276例)、改善群：25例

(男：女＝13 例：12 例)に分けられる。肝炎検診を受診時の各群のALT値は悪化群：54.0±44.0IU/l、不変群：51.2±38.2IU/l、改善群：64.7±80.9IU/lとほぼ同じであったが、最終受診時のALT値は悪化群：44.0±32.4IU/l、不変群：44.2±32.9IU/l、改善群：19.3±7.6IU/lと改善群でのALT値が最も低値であった。

治療経過は各々の群で(経過観察：肝庇護剤療法：IFN療法：未回答)に分類すると悪化群：(40.0%：45.2%：3.5%：9.6%)、不変群：(43.8%：40.3%：5.7%：9.0%)、改善群：(44.0%：8.0%：44.0%：4.0%)であり、いずれの群でも経過観察が約40%以上に認められ、肝庇護療法は悪化群、不変群で40%台で改善群では8%、一方IFN療法では悪化群、不変群で3〜5%台、改善群で44%と改善群のIFN投与の比率が高かった。悪化群のうち肝細胞癌が新に診断されたのは22例での治療は肝庇護療法が14例で最も多く、IFN療法は無症候性キャリアから観察していた1例のみで施行されていた。改善群25例は全例慢性肝炎で11例はIFN療法で著効を得ている。2例は肝庇護療法でALT値の正常化を得ているが、残りの11例は経過観察でALT値の正常化を認めた症例である。

病態の改善に有効なIFN療法が適応されない理由の検討をおこなった(図2)。回答の多かった順に示すと肝機能正常27.5%(男：女＝14.4%：36.4%)、高齢のため23.9%(28.8%：20.6%)、合併症のため9.4%(9.0%：9.7%)、他の治療で充分9.1%(9.0%：9.1%)、患者本人が希望せず6.9%(8.1%:6.1%)、肝硬変のため2.5%(3.6%:1.8%)、IFN予定中2.2%(0.9%：3.0%)、経済的理由1.8%(0%:3.3%)、効果が期待できない1.4%(2.7%:0.6%)、飲酒のため1.4%(3.6%:0%)、肝細胞癌のため1.1%(1.8%:0.6%)、仕事の都合1.1%(2.7%:0%)、副作用のため0.7%(0.9%:0.6%)であり、その他は10.5%(14.4%:7.9%)を占めた。

男女別に検討しても肝機能正常は女性で1位の男性で2位、高齢のためは男性で1位で女性で2位である。0%は男性で経済的理由と家庭の事情、女性で飲酒であった。

D. 考察

C型肝炎の検診の目的は検診で発見されたHCVキャリアが医療機関を受診し、適切な治療の介入を受けることで達せられる。

今回、C型肝炎の検診で発見された617例(男：女＝266例：351例)において平均69.3±52.5ヶ月の観察期間の診断名の変化と治療法の検討を追跡調査のアンケートにて行った。

悪化群：115例(男：女＝51例：64例)、不変群：477例(男：女＝201例：276例)、改善群：25例(男：女＝13例：12例)で改善したのは全体の4.1%であり、IFN療法や肝庇護療法など治療の介入で改善したのは13例2.1%と非常に少数例であった。さらにIFN療法で著効を得られたのは11例1.8%で

あった。また、悪化群の中でも経過観察が40%もあり、治療の介入が充分行われているとは言えない結果であった。

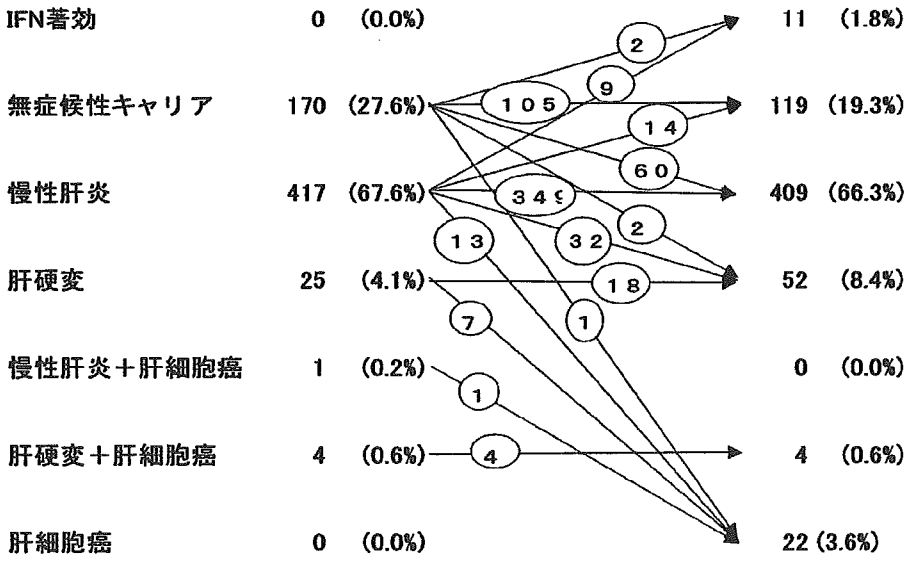
そこで病態の改善に有効なIFN療法が適応されない理由を検討すると肝機能正常と高齢のためが1位、2位を占めていた。肝機能正常例に対するIFN療法の効果は肝機能異常例とほぼ同じとの報告や平成17年度のC型慢性肝炎の治療ガイドラインにも治療指針が示されており、このようなことを医療機関に対して啓蒙し、適応拡大を図る必要が有る。また、
高齢者に対してもIFN療法の合併症に配慮しつつ検討がされており、やはり医療機関にたいしての充分な情報提供が必要であろう。

E. 結論

検診で発見されたHCVキャリアが医療機関を受診し、適切な治療の介入を受けているかをアンケート調査し、診断名の悪化群でも40%は経過観察だけで充分な治療の介入を受けていないことやIFN療法での著効例が全体の1.8%の症例であることが判明した。

IFN療法が適応されない理由は肝機能正常と高齢のためが1位、2位を占めており、これらの症例に対しての治療適応の拡大が必要と考えられる。

図1　臨床診断名の変化

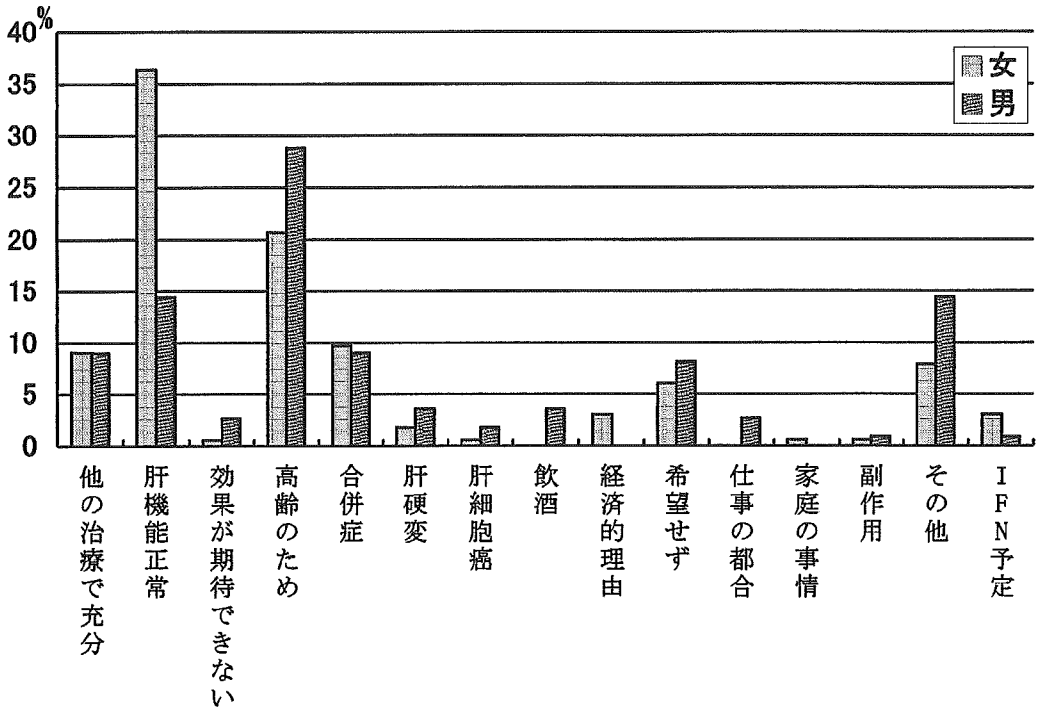


617例　　平均観察期間:　5．8年　617例

改善例　25例

不変例　477例

図2 IFN未投与理由



F.研究発表

1. 論文発表

1. S. Sainokami , K. Abe, K. Ishikawa and K. Suzuki. Influence of load of hepatitis A virus on disease severity and its relationship with clinical manifestations in patients with hepatitis A. J Gastroenterol Hepatol 2005 : 20 (8) : 1165 - 1175

2. Y. Kasai, K. Suzuki, K. Abe, T. Koyama, H. Okamoto. Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan : Results from health-screening program. J Iwate Med Assc 2005; 57: 419 – 426

3, 宮坂昭生、熊谷一郎、阿部弘一、他：B 型非代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果と限界．消化器科 2005 ; 4 : 358-363,

4, 鈴木一幸、阿部弘一、葛西幸穂、黒田英克、葛西和博、三浦義明、小山富子．HBV 遺伝子型別にみた肝癌症例の臨床像，第 25 回犬山シンポジウムウイルス肝炎から発癌とその予防，アークメディア、東京、2005 p, 45-48,

2. 学会発表

1) 宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸：B

型慢性肝疾患の病態別にみたLamivudine療法の治療効果と限界. 第91回日本消化器病学会シンポジウム

(2)「B型慢性肝疾患の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題」2005年4月15日（於東京）

2) 佐藤慎一郎、阿部弘一、鈴木一幸：C型慢性肝炎疾患の病態とその進展に対する肥満の影響に関する検討. 第91回日本消化器病学会ワークショップ

(4)「生活習慣病の発症基盤となる肥満と消化器病」2005年4月16日（於東京）

3) 阿部弘一、小山富子、鈴木一幸：C型肝炎ウイルス検診により発見されたHCVキャリアーの治療の実態と実態の推移. 第9回日本肝臓学会大会シンポジウム

(8)「集団検診（節目検診）が肝疾患診療にもたらしたものは？」2005年10月6日（於神戸）

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究班
班長研究協力報告書

茨城県のHCV高度浸透地域における肝癌制圧事業
－ 肝炎ウイルスキャリアーのフォローアップ体制の確立 －

班長研究協力者	松崎　靖司	筑波大学臨床医学系
研究協力者	宮崎　照雄	茨城県衛生研究所
	原　　孝	茨城県衛生研究所
	永田　紀子	茨城県保健福祉部保健予防課
	土井　幹雄	茨城県衛生研究所

研究要旨： 肝癌標準化死亡比高率地域である肝癌制圧モデル自治体において，行政と医療機関との連携によるフォローアップ・ネットワーク体制の確立した結果，精密検査受診率・継続受診率が向上した。検診枠拡大により，HCV キャリアの実態を把握した結果，キャリアの４～５割は肝機能検査値正常であり，精密検査により３から４割が無症候性キャリアであった。そのため，今後はより正確なスクリーニング法の確立やキャリアの掘り起こしが求められる。

A. 研究目的

平成１４年度より開始された肝炎節目検診の累計成績から，茨城県では，HCV 陽性率が３％を超える複数の市町村の存在が明らかとなり，HCV 陽性率の高い地域と肝癌標準化死亡比（1996-2000）が全国標準に比し有意に高い市町村一致している。さらに，HCV 陽性率には地域差があり，また明らかな性差がみられ，男性の陽性率が高い(表 1)。

その中で，本県西南地区に位置する猿島町（現在，坂東市）・境町おいては，男女ともに肝炎陽性率が高く，1960 年代に多発した肝炎（猿島肝炎）に HCV の関与が報告されている。さらに，これまでの肝炎検診により，東南地区の稲敷郡を中心とした市町村に HCV キャリアが多いことが明らかとなった。この稲敷地区はこれまで肝炎への医療介入がなかったため，肝炎陽性率が毎年高い地域であった。この地区に含まれる１自治体（美浦村）の協力のもと，平成 14 年度より慢性Ｃ型肝炎・肝硬変・肝癌征圧モデル自

表１ 茨城県総合健診協会検診データに基づいたHCV陽性率の男女差

HCV陽性率	男性	女性
平成14年度	1.92%	1.06%
平成15年度	1.74%	0.78%
平成16年度	1.02%	0.60%

治体とし，肝癌征圧事業を行っている。その事業内容として，1）正しい知識の普及啓発活動の実施，2）HCV キャリアの実態把握，3）フォローアップの実施の3項目において活動した。

B．研究方法

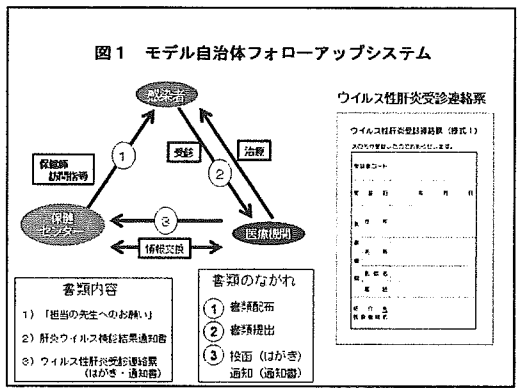
1）正しい知識の普及啓発活動の実施：モデル自治体の肝炎ウイルス検診の全体対象者ならびにもれ者検診(節目検診)対象者に対して，肝臓病に関するリーフレット(財団法人　ウイルス肝炎研究財団編「C型肝炎ウイルス検診を受けられる方に」)の配布，肝臓病患者やその家族を対象とした肝臓病教室，肝臓病専門医による健康教育，並びに健康相談や栄養士による栄養指導等の開催を平成14年度より行っているが，これに加え，今年度はシンポジウムならびに特別講演を実施し，C型肝炎に関する正しい知識の普及啓発，肝炎ウイルス検診の受診率の向上を図る。

2）HCV キャリアの実態の把握：4月，5月に実施する老人保健法基本健康診査に併せて，C型肝炎ウイルス節目検査を行う。11月には，節目検診のもれ者および，基本検診にて肝機能異常が明らかとなった者，さらに肝炎ウイルス検診希望者を対象に節目外検診を行う。

茨城県では，肝炎検診の受診拡大を図っており，GPT 値 36～45 IU まで拡大している。さらに，モデル事業自治体では，茨城県衛生研究所による検査実施によって GPT 値 46 IU 以上まで受診対象者の範囲拡大を行う。

3）フォローアップの実施：肝炎ウイルス検診によって発見された HCV 持続感染者の組織的な健康管理・治療体制を構築することを目的として，（1）HCV 感染者の精密検査受診状況調査の実施，（2）継続受診状況調査の実施を行う。

精密検査受診状況の調査は，検診結果判明後，速やかに役場保健師が対象者を訪問し，結果の説明とともに，精密検査受診関係書類一式（「担当の先生へのお願い」，肝炎ウイルス検診結果通知書，ウイルス性肝炎受診連絡票）を配布し，精密検査の受診を指導する。ウイルス性肝炎受診連絡票は，3枚複写からなり，受診日，受診医療機関名，紹介先医療機関名などを記入する欄がある。感染者は，受診時に担当医に書類を提出し，担当医は診療後にウイルス性肝炎受診連絡票を保健センターに送る。3枚の連絡表は，感染者，医療機関，保健センターそれぞれに共有することで受診状況の把握を行う（図1）。



精密検査結果の把握は，関係医療機関に対して，各年度末に受信者の病態別集計表(モデル自治体住民の診断結果について，HCV ならびに HBV キャリアの病態が無症候性キャリア・慢性肝炎・肝硬変・肝がんに該当する人数の内訳）の提出を依頼する。

継続受診状況の調査は，前年度から引き続き，訪問指導や電話により継続的な把握を行い，さらに中核医療機関の協力のもと，モデル自治体の

HCV キャリアの実態を把握する。

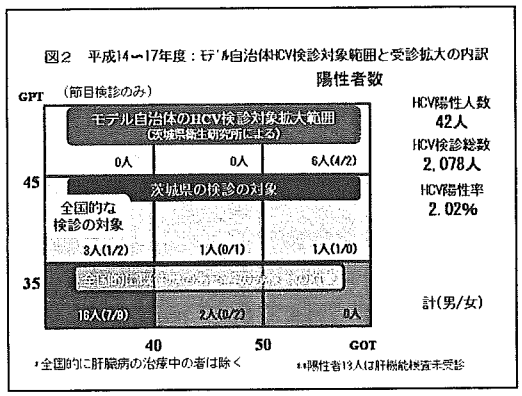
（倫理面への配慮）

住民検診の肝炎ウイルス検査結果通知は，陰性者は通知のみ，陽性者は肝炎連絡票により本人のみへ通知。匿名化により，実態把握を自治体で行い，個人情報は保護される。

C．研究結果

1）正しい知識の普及啓発活動の実施：一般住民，市町村関係者，県・保健所関係者，医療機関関係者，健診機関関係者からなる１５３名の参加のもと，シンポジウムならびに特別講演を開催した。シンポジウムは，「肝がん撲滅へむけての連携プレイ」と題して，行政の立場（保健所所長）から「C 型肝炎対策」，モデル自治体（保健師）の立場から「検診の現状とフォロー体制」，地域中核病院（肝臓専門医）の立場から「肝炎診療の実態」，患者代表の立場から「経験談」，筑波大学の立場から「茨城県の検診状況とフォローアップシステム構築」について発表ならびに討論を行った。また，大学病院教授を講師に招き「病院連携を目指した C 型肝炎の診療」について特別講演を行った。

2）HCV キャリアの実態の把握：平成１４年度から１７年度までのモデル自治体 HCV 肝炎検診の結果，検診者総数２，０７８人，陽性者数４２人，陽性率２．０２％であった。うち，GOT，GPT 値正常範囲内での陽性者は１６人（３８．１％）であり，茨城県による検診拡大による検出された陽性者(GPT値３５以上４５未満IU)は５人（１１．９％），モデル自治体における検診拡大により検出された陽性者は，６人（１４．３％）ですべてGPT値４５IU以上GOT値５０IU以上であった（図２）。



さらに，茨城県検診協会による平成１４年度から１６年度までの HCV 陽性者の肝機能検査値は，正常範囲内が４７％，GOT 値のみ異常が１０．９％，GPT 値のみ異常が６．１％，肝機能値両方異常が３５．８％であった。すなわち，HCV 陽性者の４割から５割は，肝機能検査値が正常範囲にあることが明らかとなった。

3）フォローアップの実施：平成１４年度より HCV 感染者の精密検査受診状況について把握を行った。発見されたキャリアに対し，保健師が訪問し，精密検査連絡票を交付し精密検査の受診を指導した。

平成１４年度の受診状況は１００％（１２/１２例），平成１５年度の受診状況は９６．６％（２８/２９例），平成１６年度の受診状況は８４．６％（１１/１３例）であり，３年間の累計で９４．４％（５１/５４例）であった。これに対し，茨城全県下では５０．４％（５６０/１１１２例：茨城県保健福祉部予防課集計），全国下（政令指定都市は除く）では３８．９％（６９８０/１７９３１例：平成１６年度肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査報告[山口大学消化器内科病態内科学前教授沖田極]より）であ

表２　HCV感染者の精密検査の受診率

	14年度	15年度	16年度	累計
モデル自治体	100% (12/12例)	96.6% (28/29例)	84.6% (11/13例)	94.4% (51/54例)
茨城県	54.6% (340/623例)	45.0% (220/489例)	—	50.4% (560/1112例)
全　国 (欠市町村等は除く)		38.9% (6980/17931例)		38.9% (6980/17931例)

全国データの出所
茨城県分　茨城県保健福祉部予防課
全国分　平成16年度肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査報告（山口大学消化器内科系教室内科学講座　河田純）より

り，モデル自治体でのフォローアップは高い実施率であった（表２）。

また，HCV 感染者の精密検査結果の内訳は，無症候性キャリアが３３．３％，慢性肝炎６０．８％，肝硬変５．９％であった（表３）。

表３　HCV感染者の精密検査の結果

臨床診断名	14年度	15年度	16年度	累計
無症候性キャリア	6人 (50%)	9人 (28.6%)	2人 (18.2%)	17人 (33.3%)
慢性肝炎	6人 (50%)	16人 (57.1%)	9人 (81.8%)	31人 (60.8%)
肝硬変		3人 (10.7%)		3人 (5.9%)
全体	12人 (100%)	28人 (100%)	11人 (100%)	51人 (100%)

未受診者数　平成15年度：1人，平成16年度：2人

精密検査継続率は，平成１４から１６年度までの累計で当該年度受診率は９４．４％，１年後受診率は９１．７％，２年後受診率は８３．３％であった（表４）。

表４　継続受診率

	14年度～	15年度～	16年度～	累計
当該年度受診率	100% (12/12例)	96.6% (28/29例)	846% (11/13例)	94.4% (51/54例)
１年後受診率	91.7% (11/12例)	91.7% (22/24例)		91.7% (33/36例)
２年後受診率	83.3% (10/12例)			83.3% (10/12例)

受診減少理由：　自覚症状がない，HCVキャリとして診断されなかった，問題なしと判断された，転居，治療終了，など

D. 考察

今回，モデル自治体におけるは，全県下，全国下と比較して高い割合で精密検査受診へのフォローアップが可能であった。全県，全国と比較して少ない要精検者数のため把握しやすいことが理由のひとつにはあるものの，３枚複写の連絡表が効果的であったと考えられる。

モデル自治体おける受診者拡大やフォローアップの結果，HCV 感染者の４から５割が肝機能検査値が正常であり，また，３から４割が無症候性キャリアであった。したがって，HCV 感染者の半数が一般検診では判明しづらいことが明らかとなり，HCV キャリアの実態の把握，早期発見早期治療の観点からも，より効率的なスクリーニングの重要性が期待される。

老人保険事業で定められている報告内容は，市町村別（地域），節目・節目外検診別，年齢階級別，陽性判定区分である。これに加え，男女別，肝機能値（GOT, GPT），血小板値は検診時に標準検査項目である新たに検査を追加する必要がないため，スクリーニングに容易に活用でき，さらに，新たに抗体力価，輸血暦，既往歴の因子を加えることで HCV 陽性率とそれぞれの因子との関係を明らかにし，スクリーニングに有用な因子を見出し，より正確な陽性者の割り出し方法を検討する必要がある。

E. 結論

モデル自治体において，行政と医療機関とのフォローアップ連携体制の構築により，肝炎陽性者の高い精密検査受診率と継続受診率が実現し，フォローアップ連携体制の効果が確認された。今回，モデル自治体においてフォローアップを実施したが，全県下で

は検診を行っても肝炎陽性者がどれほど病院へ行き，どれほど肝硬変・肝癌が発見され，どのような治療を受けているのかわからないという現状である。肝炎検診の成果もわからないまま，検診の結果が陽性者の現状の把握のみとなっている。そのため，より良いフォローアップの充実化を図るため，肝炎手帳の見直しと，肝臓専門機関と医師会との連携強化・肝癌撲滅協力，自治体と医師との連携，患者への啓蒙活動の向上などの必要性があげられる。今後は，モデル事業成果を各自治体へ普及し，本県の肝癌や肝硬変による死亡率減少のため，フォローアップの充実化を図りたい。

（なお，本事業は茨城県特対事業との共同作業である。）

F．研究発表

1．論文発表

1. Ikegami T, Matsuzaki Y, Al Rashid M, Ceryak S, Zhang Y, Bouscarel B. Enhancement of DNA topoisomerase I inhibitor-induced apoptosis by ursodeoxycholic acid. Mol Cancer Ther. 2006; 5(1): 68-79.
2. Inoue Y, Homma M, Matsuzaki Y, Shibata M, Matsumura T, Ito T, Kohda Y. Erythrocyte ribavirin concentration for assessing hemoglobin reduction in interferon and ribavirin combination therapy. Hepatol Res. 2006; 34: 23-27.
3. Inamura K, Matsuzaki Y, Uematsu N, Honda A, Tanaka N, Uchida K. Rapid inhibition of MAPK signaling and anti-proliferation effect via JAK/STAT signaling by interferon-alpha in hepatocellular carcinoma cell lines. Biochim Biophys Acta. 2005; 1745(3):401-410.
4. Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. Cancer. 15; 104(4): 794-801, 2005.
5. Jiang Y, Miyazaki T, Honda A, Hirayama T, Yoshida S, Tanaka N, Matsuzaki Y. Apoptosis and inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in the anti-proliferative actions of dehydroepiandrosterone. J Gastroenterol. 2005; 40(5): 490-7.
6. Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res. 2005; 11(10): 3799-805.